

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

127
Translation

Applicant's or agent's file reference A01407MA	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/765, C07D 323/00, A61P 3/00, 3/04, 43/00		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 27 October 2000 (27.10.00)	Date of completion of this report 06 April 2001 (06.04.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

The invention described in Claim 1 is pharmaceutical preparations in which a specified known substance is used for appetite suppression. However, the invention described in Claim 2 is pharmaceutical preparations using said substances for accelerating basal metabolism, and Claim 4 is pharmaceutical preparations using said substances for enhancing the effects of exercise therapy. The technical feature of Claim 1 is the discovery of the use of said substances for appetite suppression; however, there is no rational technical association between use for appetite suppression and use to accelerate basal metabolism and also no such association between use for appetite suppression and use for enhancing the effect of exercise therapy. Therefore, there is no technical relationship between the invention described in Claim 1 and the inventions described in Claims 2 and 4 involving one or more of the same or corresponding special technical features.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/06704

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following documents are cited in the international search report.

Document 1: US, 5527784, A

Document 2: JP, 9-227388, A

Document 1 discloses antiobesity agents, but does not disclose the active ingredients described in the claims of the present international application.

Document 2 discloses antineoplastics in which the principal ingredient is a polylactic acid mixture, the active ingredient in the invention described in the claims of the present international application, but does not disclose application to suppress appetite, accelerate basal metabolism, improve or prevent obesity or enhance the effect of exercise therapy.

Therefore, the inventions described in Claims 1-9 are novel and involve an inventive step relative to the aforementioned documents.

The inventions described in Claims 1-9 are industrially applicable.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 17 July 2001 (17.07.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01407MA	
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant
 ☐ the inventor
 ☒ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address 1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao 3) KAMATA, Junji 4) AIHARA, Makoto 5th Floor, KRF Bldg. 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 03-3271-1331	
	Facsimile No. 03-3271-1410	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address 1) IMAMURA, Masazumi 2) SHIOZAWA, Hisao 3) KAMATA, Junji 4) AIHARA, Makoto 8th Floor, Kyobashi Nisshoku Bldg. 8-7, Kyobashi 1-chome Chuo-ku, Tokyo 104-0031 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. 03-3538-5680	
	Facsimile No. 03-3538-5686	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Shinji IGARASHI Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

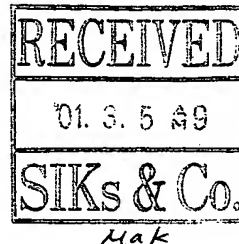
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Bldg., 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, , Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 26 February 2001 (26.02.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01407MA	
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD. 164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan (for all designated States except US)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence
Name and Address TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD. 164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan (for JP)	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Shinji IGARASHI
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
in its capacity as elected Office

Date of mailing: 12 April 2001 (12.04.01)	
International application No.: PCT/JP00/06704	Applicant's or agent's file reference: A01407MA
International filing date: 28 September 2000 (28.09.00)	Priority date: 01 October 1999 (01.10.99)
Applicant: TAKADA, Shigeo et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
27 October 2000 (27.10.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>J. Zahra</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

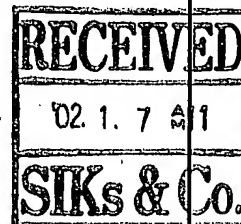
PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg.
8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

mak

Date of mailing (day/month/year) 11 December 2001 (11.12.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01407MA	
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,AU,CA,CH,CN,CZ,FI,KP,NO,NZ,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CR,CU,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,PL,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Eliott PERETTI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

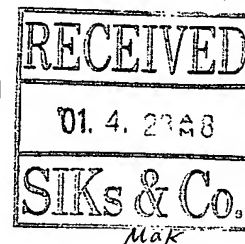
PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Bldg., 5th Floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)		
Applicant's or agent's file reference A01407MA		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)	
Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU, KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU.
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 12 April 2001 (12.04.01) under No. WO 01/24802

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

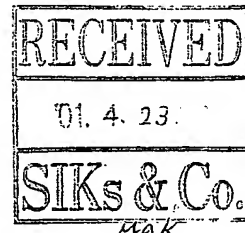
PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Bldg., 5th Floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)		
Applicant's or agent's file reference A01407MA		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)	
Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : AU, BG, CA, CN, CZ, DE, IL, JP, KP, KR, MN, NO, NZ, PL, RO, RU, SE, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CR, CU, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, PT, SD, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

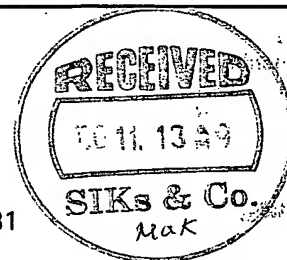
NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Bldg., 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, , Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 25 October 2000 (25.10.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference A01407MA	International application No. PCT/JP00/06704

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al (for all designated States except US)
TAKADA, Shigeo et al (for US)

International filing date : 28 September 2000 (28.09.00)

Priority date(s) claimed : 01 October 1999 (01.10.99)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 13 October 2000 (13.10.00)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,
UZ,VN,YU,ZA,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

☒ time limits for entry into the national phase

☐ confirmation of precautionary designations

☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

Shinji IGARASHI

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

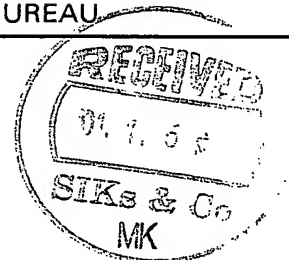
NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Bldg., 5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, , Tokyo 104-0031
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 07 December 2000 (07.12.00)	
Applicant's or agent's file reference A01407MA	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/06704	International filing date (day/month/year) 28 September 2000 (28.09.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 October 1999 (01.10.99)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c)** which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 Octo 1999 (01.10.99)	11/280931	JP	17 Nove 2000 (17.11.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

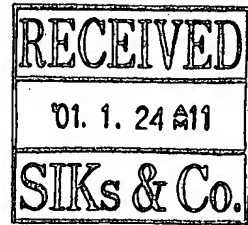
Tessadei PAMPLIEGA *Tdp*

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）

特許協力条約



出願人代理人
今村 正純

殿

あて名

〒 104-0031
東京都中央区京橋1丁目5番5号
KRFビル5階

PCT見解書

（法第13条）
〔PCT規則66〕

発送日
（日・月・年）

23.01.01

出願人又は代理人
の書類記号 A01407MA

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号
PCT/JPO0/06704

国際出願日
（日・月・年） 28.09.00

優先日
（日・月・年） 01.10.99

国際特許分類（IPC）

Int. Cl. A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

出願人（氏名又は名称）

天藤製菓株式会社

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。

2. この見解書は、次の内容を含む。

I ☒ 見解の基礎

II ☐ 優先権

III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

IV ☒ 発明の単一性の欠如

V ☒ 法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)）に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

3. 出願人は、この見解書に応答することが求められる。

いつ？ 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条（PCT規則66.2(d)）に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合にに限られることに注意されたい。

どのように？ 法第13条（PCT規則66.3）の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条（PCT規則66.8及び66.9）を参照すること。

なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2（PCT規則66.4）を参照すること。補正書及び／又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。

4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 01.02.02 である。

名称及びあて先
日本国特許庁（IPEA/JP）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）
田村 聖子

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

様式PCT/IPEA/408（表紙）（1998年7月）

（添付用紙の注意書きを参照）

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求め（様式PCT/IPEA/405）に対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

請求の範囲1に記載の発明は公知の特定物質を食欲抑制の用途に供する医薬製剤であるのに対して、請求の範囲2に記載の発明は該物質を基礎代謝増進に、また、請求の範囲4に記載の発明は該物質を運動療法の効果増進にそれぞれ用いる医薬製剤と認められる。そして、請求の範囲1に記載の発明は該物質に食欲抑制の用途を見いだした点に技術的特徴を有するものであるが、食欲抑制用途と基礎代謝増進用途とは互いに技術上の合理的な関連性を有しないものであり、また、食欲抑制用途と運動療法の効果増進用途もそのような関連性を有しないものであるので、請求の範囲1に記載の発明と請求の範囲2, 4に記載の発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係が存するものとは認められない。

3. したがって、この見解書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 _____ に関する部分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1 - 9	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲	1 - 9	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1 - 9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

国際調査報告において以下の文献が引用された。

文献1 : US, 5 5 2 7 7 8 4, A

文献2 : JP, 9 - 2 2 7 3 8 8, A

文献1には抗肥満剤が記載されているが、本国際出願請求の範囲に記載の有効成分については記載されていない。

文献2には本国際出願請求の範囲に記載の発明における有効成分であるポリ乳酸混合物を主成分とする抗悪性腫瘍剤が記載されているが、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善ないし予防、運動療法の効果増強の用途については記載されていない。

したがって、請求の範囲1 - 9に記載の発明は上記文献に対し新規性及び進歩性を有する。

請求の範囲1 - 9に記載の発明は産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/24802 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/765, C07D 323/00, A61P 3/00, 3/04, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06704
- (22) 国際出願日: 2000 年 9 月 28 日 (28.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/280931 1999 年 10 月 1 日 (01.10.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笹尾町995 Kyoto (JP).
- (71) 出願人 (日本についてのみ): 東海教育産業株式会社 (TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD) [JP/JP]; 〒259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高田繁生
- (74) 代理人: 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: ANTIOBESITIC AGENTS

(54) 発明の名称: 抗肥満剤

(57) Abstract: Drugs, drinks and foods which have effects of regulating excessive appetite and promoting the basal metabolism and, therefore, are useful in ameliorating and/or preventing obesity and potentiating the effects of exercise therapy. Namely, drugs, drinks and foods for regulating appetite, promoting the basal metabolism, ameliorating and/or preventing obesity and potentiating the effects of exercise therapy which contain as the active ingredient a mixture of cyclic and/or chain polylactic acids having a degree of condensation of 3 to 19.

(57) 要約:

本発明の目的は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な薬剤および飲食品を提供することである。本発明によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、あるいは運動療法の効果増強のための薬剤並びに飲食品が提供される。

WO 01/24802 A1



添付公開 類:
— 国際調査報告

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

抗肥満剤

技術分野

本発明は、過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための薬剤並びに飲食品に関する。より詳細には、縮合度 3 ～ 19 を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、上記のような薬剤並びに飲食品に関する。

背景技術

肥満は、原発性肥満（単純性肥満）と二次性肥満（症候性肥満）とに分類される。原発性肥満の原因としては、エネルギーの過剰摂取（例えば、過食など）、エネルギーの利用不足（例えば、運動不足など）、及び放出熱量（基礎代謝）の低下などが挙げられる。臨床的に肥満と判定されるものの大部分は原発性肥満である。原発性肥満が発現し、その状態が持続すると、種々の健康障害を引き起こす原因となる。一方、二次性肥満は、何らかの基礎疾患が原因となって生じる肥満であり、例えば、内分泌性肥満、視床下部性肥満、遺伝性肥満、又は薬剤に基づく肥満などが挙げられる。

肥満は健康に対する危険因子であり、例えば、循環器系への負担増による疾患（高血圧症、冠状動脈疾患など）、代謝異常疾患（糖尿病、高トリグセリド血症など）、肝臓又は胆道系の異常（胆石症など）、呼吸機能の低下（低換気症候群など）、骨や関節系への過重による疾患（変形性関節疾患など）などの疾患の原因になったり、あるいは活動性の低下などの問題をもたらす。

肥満の主要な原因は、摂取エネルギーが消費エネルギーに対して持続的に過剰になることにあるので、これを是正することは肥満の有効な治療へとつながる。従って、肥満の治療方法としては、食事療法（減食療法）と運動療法の組み合わせが基本となり、その他に、行動療法、精神療法、薬物療法又は外科療法（手術

療法、例えば、胃縮小術）などが併用される。食事療法は、総エネルギー摂取量を抑制する治療方法であるが、安静時の代謝率が低下するため期待どおりの体重減少が得られなかったり、減量成功例でも除脂肪体重の減少が中心になることが多いといった問題や、あるいは栄養不良障害、空腹感またはストレスといった肉体的または精神的苦痛を患者にもたらすという問題がある。一方、運動療法の場合には、消費エネルギーの増加だけでなく、安静時代謝率の改善、インスリン抵抗性の是正、及び体脂肪の減少などの効果があるとされているが、1回に20分間の好氣的運動を週に3回以上行うことが必要とされており、継続的に実行することはかなり困難である。また、行動療法や精神療法は、これらの食事療法や運動療法を維持するための方法であるが、十分な効果を得ることは一般的には困難である。

前記の治療方法が有効でない場合、あるいは極度の肥満に対する緊急治療の必要がある場合には、薬物療法または外科療法などが行われるが、外科療法は患者に与える負担が非常に大きい。また、薬物療法のために用いる肥満症治療薬としては、例えば、食欲抑制剤、消化吸収阻害剤、脂肪蓄積阻害剤、又は代謝促進剤などが挙げられるが、これらの肥満症治療剤は薬剤依存性などの副作用を生じる危険性がある。また、投与した患者に短期間で耐性が生じてしまうことがあるため、長期間連続して用いることができないなどの問題もある。

また、運動療法を行う場合には、肥満者に激しい運動を強いると下肢関節を傷害する危険が高くなるので、一般的には軽い水泳などを行うのが好ましい。そこで、エネルギー代謝を活性化する副作用の少ない薬剤と軽い水泳などの軽い運動とを併用して筋肉を増やし、基礎代謝の増大によりエネルギー消費を促進することが肥満改善のための一つの好ましい方法として考えられる。

そこで、患者に負担を与えず、長期間連続して用いることができ、副作用の少ない効果的な肥満改善剤の開発が望まれていた。

発明の開示

本発明は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な薬剤を提供することを解決すべき課題とした。本発明はまた、過剰な食欲を抑制し、また基礎代謝を増進し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な飲食品を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を肥満マウスに投与することによって当該マウスの過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増大し、体重を減少できることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。また、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しているが（特願平 11-224883 号）、このポリ乳酸混合物が過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることは、本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制剤が提供される。

本発明の第 2 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進剤が提供される。

本発明の第 3 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防剤が提供される。

本発明の第 4 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強剤が提供される。

本発明において好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的

にL-乳酸から成る。

本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である。

好ましくは、脱水縮合は窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行われる。

好ましくは、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODSカラムクロマトグラフィーにより行われる。

本発明の別の側面によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、食欲抑制剤、基礎代謝増進剤、肥満の改善及び／又は予防剤、または運動療法の効果増強剤、並びに食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、有効量の縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、過剰な食欲を抑制する方法、基礎代謝を増進する方法、肥満を改善及び／又は予防する方法、または運動療法の効果を増強する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本明細書の製造例1で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本明細書で「本発明の薬剤」という場合には、食欲抑制剤、基礎代謝増進剤、肥満の改善及び／又は予防剤、及び運動療法の効果増強剤の全てが包含される。

本明細書で言う「食欲抑制剤」とは、食欲を減少させることを目的として投与される薬剤を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防あるいは過食症の治療を目的とする薬剤が挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

本明細書で言う「基礎代謝増進剤」とは、体内の基礎代謝を増進させエネルギー代謝を活性化させることを目的として投与される薬剤を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防を目的とする場合もあるが、それらに限定されるわけではない。

本発明の薬剤が肥満の改善及び／又は予防のために有用である要因としては、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用に基づくことが挙げられる。しかしながら、本発明の肥満の改善及び／又は予防剤は、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用によるもののみに限定されるわけではなく、他の作用機構による肥満の改善及び／又は予防作用を除外するものではない。

本明細書で言う「肥満」とは最も広義の肥満を意味し、より狭義の「肥満症」をも含む概念である。なお、「肥満症」とは一般的には、肥満と判定されたもののうち、肥満に起因する合併症を有しているか、あるいは減量しなければその発症が予測されるものを言い、医学的に減量治療が必要な病態を意味する。

また、本発明で言う「肥満」は一般的には体重が多いことを意味するが、より具体的には、体内に脂肪組織が過剰に蓄積した状態を意味する。近年、皮下脂肪、内臓脂肪等の蓄積について、皮下組織にたまる皮下脂肪型肥満よりも、臓器の間にたまる内臓脂肪型肥満の方が高血圧、高脂血症、糖尿病などの成人病を合併しやすいことも報告されているが、本発明の薬剤または飲食品は、これらの疾患の予防効果を期待することもできる。

肥満の判定法は特に限定されないが、例えば、国際的に使用されているBMI

(body mass index) を尺度として使用方法がある。BMI は、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した数値である。BMI を利用して、日本人の成人の標準体重 (理想体重) を、以下の式

$$\text{標準体重 (kg)} = \text{身長 (m)}^2 \times 22$$

から計算することが提唱されており、実測体重が標準体重 (計算値) の 120% を超える状態を肥満とする判断方法などもあるが、これは肥満の判断方法の一例を示すものに過ぎず、本発明を何ら限定するものではない。標準体重 (理想体重) は、性別、年齢、あるいは生活習慣の差異などにより、個人ごとに相違するので、肥満か否かの判定も個人ごとに相違する。

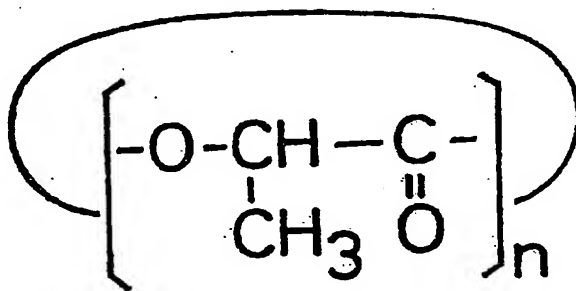
本発明の薬剤又は飲食品は、運動療法の効果増強のために用いることもできる。本明細書で言う「運動療法」とは、余分なエネルギーを消費するために運動を行うことを含む療法を広く意味し、治療及び／又は予防の対象となる疾患または身体的状態は特に限定されない。運動療法は、例えば、肥満、糖尿病などの治療及び／又は予防のために行うことができる。本発明の薬剤または飲食品を摂取することにより、かかる運動療法の効果を増強することができる。なお、本発明の薬剤または飲食品の摂取の時期は、運動療法の前でも、その間でも、後でもよく、特に限定されない。

本発明の薬剤または飲食品においては、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3～19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一

成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせ、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝1：9である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付

し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソ-2，5-ジオン）をR Y Me（式中、Rは脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、又は乳酸アミド基（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ ）基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又はNR'を示し、ここでR'は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属）で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1～12、好ましくは1～6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状（直鎖および分枝鎖の両方を含む）のアルキル基、並びにシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）を挙げることができる。

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又はn-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

RYMeで表されるアルカリ金属化合物は、n-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属にR'-YH(式中、R'は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、R'-YHで表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量のn-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば-78℃)で数分～1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサソ-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1～1:

10、好ましくは1：2～1：5程度であり、例えば、1：3または1：4である。

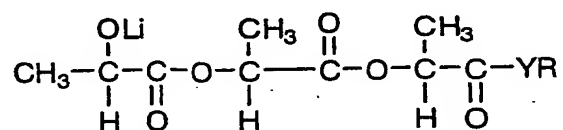
反応温度は－78℃～室温である。反応は、－78℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒（無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど）等を用いることができる。

反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

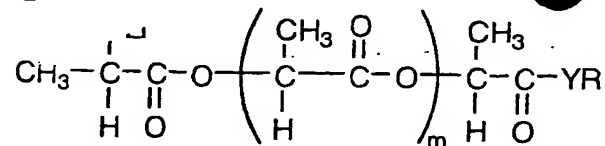
上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることはなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

前記反応（以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する）では、まず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式



（式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する）

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：



(式中、 m は1から21の数を示す、 Y 及び R は前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それから $RYLi$ が脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物($ROMe$)(式中、 R は炭素数1～3のアルキル基を示し、 Me はアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合:80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物として n -ブチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～20であり、好ましくは3～17である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の(さらに場合によっては鎖状の)乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段(例えば、ゲル濾過、HPLCなど)によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物(特にはリチウム化合物)(即ち、 R が $-\text{CH}(\text{C}$

H₃) CONH₂基である化合物)を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによって、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C:

この方法は、(i)乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii)該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii)該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

この方法ではまず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度の

オリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50mmHg、好ましくは15～20mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5mmHg/分、好ましくは0.5～1mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80wt%程度である。

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5mmHg、好ましくは0.5～1mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の

具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の薬剤の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。好ましくは、経口投与に適した製剤形態である。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造

には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される１種又は２種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の薬剤の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当たり $20 \sim 2000 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは $20 \sim 200 \text{ mg/kg}$ 、より好ましくは $50 \sim 150 \text{ mg/kg}$ である。上記投与量の薬剤を一日１～４回程度、好ましくは２～４回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の薬剤は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

本発明で用いる縮合度 $3 \sim 19$ の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、薬剤として使用するのみならず、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。縮合度 $3 \sim 19$ の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む本発明による飲食品の製品の具体例としては、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物などと一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、

ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。

本発明の上記飲食品を用いることにより、シェイプアップまたはダイエット効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の飲食品は、健康食品または補助食品などのあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を配合して飲食品として提供することができる。このような飲食品の組成としては、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。飲食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

飲食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特には限定されないが、一般的には 0.1 ～ 20 重量%、より好ましくは 0.1 ～ 10 重量%程度である。

飲食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは摂取される飲食物 1 食中に 0.1 g から 10 g 程度、より好ましくは 0.5 g から 3 g 程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例 1：ポリ乳酸混合物の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコに L-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 ml を入れた。窒素ガス 300 ml / 分の流入及び攪拌を行

い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、
145℃で3時間加熱した。更に150mmHgに減圧して同温度で3時間加熱
した後、3mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3mmHgの減圧下18
5℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100mlに続いてメタノール
400mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500ml中に加
え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセト
ニトリルに溶解し、全量を200ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）
にかけ、0.01M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（p
H2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分である
ポリ乳酸（縮合度3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図1に示
す。図1中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られた
ポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態
になっている。

試験例1：肥満マウスの摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果

肥満マウス（遺伝的過食マウス（II型糖尿病モデル）、C57BL/KsJ-db/db Jcl、
雌6週齢、日本クレア）を、（1）標準固形食CE2（日本クレア株式会社より入
手）で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCE2EX群（マウス1
2頭）と、（2）1重量%（クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度
が1重量%）のポリ乳酸混合物（本明細書中以下、CPLとも称する）を含む標
準固形食CE2で飼育するCPL群（マウス12頭）と、（3）CPL群と同じ固
形食で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCPL EX群（12頭）
の3群に分けて、一日当たりの摂食量を観察した。

なお、標準固形食CE2で飼育し、水泳をしない群の摂食量は、CE2EX群
の摂食量とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表1に示す。

表 1 の結果から分かるように、C P L 群と C P L E X 群の 4 週間目以降の摂食量は C E 2 E X 群の摂食量よりも低い傾向を示し、1 5 週間後の C P L 群と C P L E X 群の摂食量は C E 2 E X 群の摂食量よりも有意に低かった。

表 1 : 肥満マウスの 1 日当たり摂食量に及ぼす C P L の効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間 (週)	1 日当たり摂食量 (g / 日)		
	CE2EX	CPL	CPL EX
1	4.94±0.46	5.31±1.35	5.21±0.56
4	6.98±0.76	6.78±0.74	6.57±0.75
1 0	6.15±0.64	5.59±0.81	5.91±1.12
1 5	5.87±0.95	4.27±1.33*	4.57±0.98*

* : CE2EX 群の 1 5 週目の摂食量と比較して、Student の t 検定

で有意差あり ($p < 0.05$)

試験例 2 : C P L による放出熱量増加効果

C E 2 で飼育している肥満マウスの血糖値と放出熱量の間には反比例の関係があり、血糖値が高いほど放出熱量が少ない。即ち、熱産生が少なく、放出熱量が少ない肥満マウスほどエネルギー代謝が活発ではないので糖質や脂質の利用が少なく、血糖値が高くなる。

肥満マウスを 1 % C P L を含有する標準固形食 C E 2 で飼育し、試験例 1 と同様に水泳をさせた場合 (C P L E X 群) と、標準固形食 C E 2 で飼育した場合 (C E 2 群) について、血糖値と放出熱量を測定した結果を、以下の表 2 に示す。

表 2 の結果から分かるように、同じ血糖値の場合でも C P L E X 群の方が放出熱量が C E 2 群より高かった。この結果から、C P L の投与によって肥満マウスの基礎代謝が増大したことが示される。

表 2 : 肥満マウスの血糖値と放出熱量の関係

血糖値(mg/dl)	放出熱量 (K J)	
	CE2	CPL
180.2		26
198.2		39
216.2	34	30
234.2	26	
252.2	24	
288.2		37
324.2	18	37
342.3	14	
378.3	12.5	

試験例 3 : CPLと水泳の併用による脂肪利用筋肉の増量効果

ラットを 2 群に分け、一方は標準固形食 CE 2 で飼育し (CE 2 群 ; 12 頭)、他方は 0.1% CPL 含有標準固形食 CE 2 で飼育した (CPL/水泳群 ; 12 頭)。第 1 週目は毎日 1 回、毎回 10 分の水泳を行わせた。第 2 週目は毎日 1 回、毎回 20 分の水泳を、第 3 週目以降は、毎日 1 回、毎回 30 分の水泳を行わせた。

飼育 7 日後にラットの体重および各臓器の重量を測定した。結果を以下の表 3 に示す。

表 3 の結果から分かるように、CPL 投与と水泳とを併用することにより心臓やひ腹筋の重量が増え、逆に脂肪組織重量は減少した。心筋やひ腹筋はミトコンドリアの量が多く、脂質を活発に利用する筋肉である。CPL/水泳の併用は、脂質利用の活発な筋肉を増加させることにより、脂質をよく利用する身体へと変化させ、それにより脂肪組織重量を減少させることが分かった。

表 3 : 臓器・組織重量の相対値に及ぼす C P L / 水泳の効果
(結果は全て平均±標準偏差で示す)

	C E 2 群	C P L / 水泳群
体重 (g)	30.6±2.2	29.1±2.2
心臓／体重 (%)	0.28±0.01	0.33±0.03*
肝臓／体重 (%)	3.4±0.31	3.5±0.30
ひ腹筋／体重 (%)	0.52±0.04	0.58±0.06*
ヒメラ筋／体重 (%)	0.46±0.05	0.48±0.06*
脂肪組織／体重 (%)	0.49±0.05	0.46±0.09*

* : CE2群の各値と比較して、Studentの t 検定で有意差あり
($p < 0.05$)

試験例 4 : C P L / 水泳併用による肥満マウスの体重減少効果

肥満マウスを、(1) 標準固形食 C E 2 で飼育し、2 日に 1 回、1 回 20 分の水泳をさせる C E 2 E X 群 (12 頭) と、(2) 1 重量%の C P L を含む標準固形食 C E 2 で飼育し、2 日に 1 回、1 回 20 分の水泳をさせる C P L E X 群 (12 頭) の 2 群に分けて、体重 (g) の変化を観察した。また実験開始時の各群の平均体重をそれぞれ 100% とし、増加率を計算した (表 4 の括弧内の数字)。なお、標準固形食 C E 2 で飼育し、水泳をしない群の体重は、C E 2 E X 群の体重とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表 4 に示す。

表 4 の結果から分かるように、C P L E X 群の体重増加率は C E 2 E X 群の増加率よりも低く、実験開始 15 週間後の C P L E X 群の体重は C E 2 E X 群の体重よりも少なかった。

この実験期間の間に C E 2 E X 群の平均体重増加は 23.6 g であったのに対して、C P L E X 群の平均体重増加は 18.0 g であった。C P L 投与により体重増加は約 23% 抑制された。

表4：肥満マウスの体重に及ぼすCPL／水泳の効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間(週)	CE2EX	CPLX
1	30.1±1.3(100)	32.0±1.7(100)
4	43.4±2.06(144)	44.3±1.8(138)
10	49.1±1.9(163)	50.8±2.3(159)
15	53.7±2.1(178)	50.0±2.2(156)*

*：CE2EX群の体重との間にStudentのt検定で有意差あり

(p<0.05)

上記試験例1から4の結果から分かるように、CPL投与により肥満マウスの摂食量を減少でき、基礎代謝を増進することができた。また、CPL投与と水泳とを併用すると、肝臓などの臓器に影響することなく脂肪を活発に利用するひ腹筋や心筋などの筋肉量が増加し、これによりエネルギー消費を増大し、脂質を利用しやすい身体へと変わることによって脂肪組織を減らし、体重を減少することができた。

CPLは単独投与でも過食抑制作用や基礎代謝増大作用を示し、水泳と併用することにより明らかに肥満改善作用を示した。CPLは大量に長期間連続投与しても副作用は観察されないもので、ヒトの過食や肥満の改善に有用である。

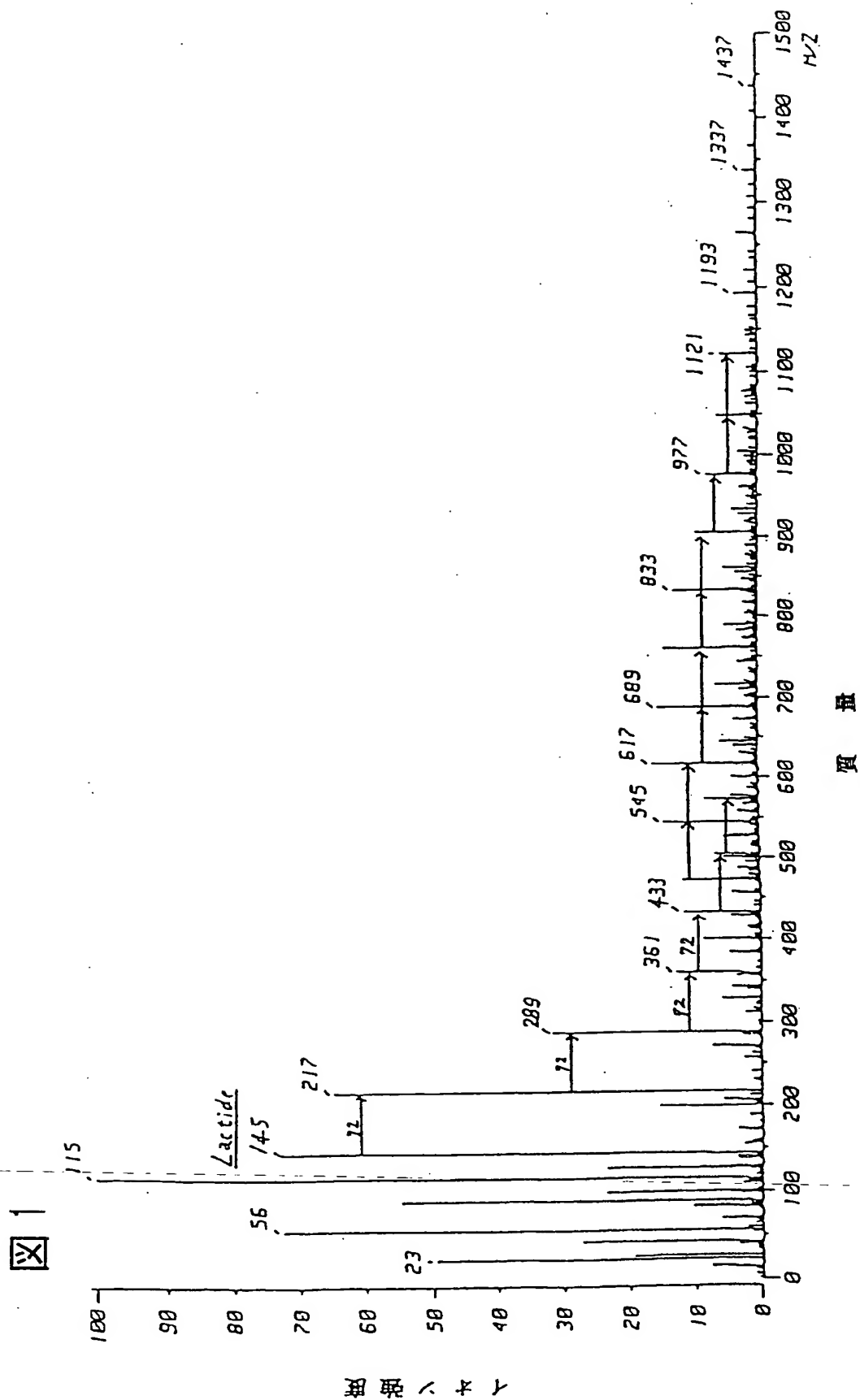
産業上の利用の可能性

本発明の薬剤または飲食品は、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、並びに運動療法の効果増強のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制剤。
 2. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進剤。
 3. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防剤。
 4. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強剤。
 5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の薬剤。
 6. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の薬剤。
 7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の薬剤。
 8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 または 7 に記載の薬剤。
 9. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品。
-

THIS PAGE BLANK (USPTO)



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN) , MEDLINE (STN) , BIOSIS (STN) , EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 5527784, A (Kazuoki Isihara), 18 June, 1996 (18.06.96), Full text & JP, 5-339159, A	1-9
A	JP, 9-227388, A (Tetsuaki NAGANUSHI), 02 September, 1997 (02.09.97), Full text (Family: none)	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 December, 2000 (18.12.00)Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06704

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention as set forth in claim 1 pertains to medicinal preparations wherein specific publicly known substances are used in regulating appetite. In contrast thereto, the invention as set forth in claim 2 and the invention as set forth in claim 4 pertain medicinal preparations wherein the above-described substances are used respectively for promoting the basal metabolism and potentiating the effects of exercise therapy. The invention as set forth in claim 1 has a technical feature of finding the use of the above-described substances for regulating appetite. However, the use of regulating appetite has no rational technical relationship to the use of promoting the basal metabolism. Also, the use of regulating appetite has no such relationship to the use of potentiating the effects of exercise therapy. Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between the invention of claim 1 and the inventions of claims 2 and 4 involving one or more of the same or corresponding special technical feature.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
 日本国公開実用新案公報 1971-1992
 日本国登録実用新案公報 1994-1996
 日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5527784, A (Kazuoki Isihara) 18. 6月. 1996 (18. 06. 96) 全文 & JP, 5-339159, A	1-9
A	JP, 9-227388, A (長主 哲明) 2. 9月. 1997 (02. 09. 97) 全文 (ファミリーなし)	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 に記載の発明は公知の特定物質を食欲抑制の用途に供する医薬製剤であるのに対して、請求の範囲 2 に記載の発明は該物質を基礎代謝増進に、また、請求の範囲 4 に記載の発明は該物質を運動療法の効果増進にそれぞれ用いる医薬製剤と認められる。そして、請求の範囲 1 に記載の発明は該物質に食欲抑制の用途を見いだした点に技術的特徴を有するものであるが、食欲抑制用途と基礎代謝増進用途とは互いに技術上の合理的な関連性を有しないものであり、また、食欲抑制用途と運動療法の効果増進用途もそのような関連性を有しないものである。請求の範囲 1 に記載の発明と請求の範囲 2、4 に記載の発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係が存するものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月28日 (28.09.2000) 木曜日 11時24分08秒

A01407MA

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際 出願願書は、 0-4-1 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許 協力条約に従って処理されるこ とを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理 官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	A01407MA
I	発明の名称	抗肥満剤
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人で ある。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	天藤製薬株式会社
II-4en	Name	AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, LTD.
II-5ja	あて名:	620-0932 日本国 京都府 福知山市 笹尾町 9 9 5
II-5en	Address:	995, Saso-cho Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0932 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	0773-23-1825
II-9	ファクシミリ番号	0773-23-6759
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
III-1-2	右の指定国についての出願人で ある。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
III-1-4ja	名称	東海教育産業株式会社
III-1-4en	Name	TOKAI EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD
III-1-5ja	あて名:	259-1143 日本国 神奈川県 伊勢原市 下粕屋 1 6 4
III-1-5en	Address:	164, Shimokasuya Isehara-shi, Kanagawa 259-1143 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

III-2	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja	氏名(姓名)	高田 繁生
III-2-4en	Name (LAST, First)	TAKADA, Shigeo
III-2-5ja	あて名:	259-1112 日本国 神奈川県 伊勢原市 東富岡 5 1 7 - 2
III-2-5en	Address:	517-2, Higashitomioka Isehara-shi, Kanagawa 259-1112 Japan
III-2-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	長戸 康和
III-3-4en	Name (LAST, First)	NAGATO, Yasukazu
III-3-5ja	あて名:	243-0122 日本国 神奈川県 厚木市 森の里 2 - 2 0 - 1 2
III-3-5en	Address:	2-20-12, Morinosato Atsugi-shi, Kanagawa 243-0122 Japan
III-3-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-1	この欄に記載した者は	米国のみ (US only)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4ja	氏名(姓名)	岩垣 丞恒
III-4-4en	Name (LAST, First)	IWAGAKI, Suketsune
III-4-5ja	あて名:	257-0028 日本国 神奈川県 秦野市 東田原 4 9 7 - 6
III-4-5en	Address:	497-6, Higashitawara Hadano-shi, Kanagawa 257-0028 Japan
III-4-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-4-7	住所 (国名)	日本国 JP

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月28日 (28.09.2000) 木曜日 11時24分08秒

III-5	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-5-1	氏名(姓名)	村上 正裕
III-5-4ja	Name (LAST, First)	MURAKAMI, Masahiro
III-5-4en	あて名:	620-0055 日本国 京都府 福知山市 篠尾新町 3-100 エル・アルカサル 703
III-5-5ja	Address:	Eru Arukasaru703, 3-100, Sasaoshinmachi Fukuchiyama-shi, Kyoto 620-0055
III-5-5en	Address:	Japan
III-5-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-5-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	今村 正純
IV-1-1en	Name (LAST, First)	IMAMURA, Masazumi
IV-1-2ja	あて名:	104-0031 日本国 東京都 中央区 京橋1丁目5番5号 K R Fビル5階
IV-1-2en	Address:	5th Floor, KRF Bldg. 5-5, Kyobashi 1-chome Chuo-ku,, Tokyo 104-0031
IV-1-3	電話番号	Japan 03-3271-1331
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3271-1410
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	塩澤 寿夫; 釜田 淳爾; 藍原 誠
IV-2-1en	Name(s)	SHIOZAWA, Hisao; KAMATA, Junji; AIHARA, Makoto
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01407MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月28日 (28.09.2000) 木曜日 11時24分08秒

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	先の出願日	1999年10月01日 (01.10.1999)
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-280931
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)
VIII	照合欄	用紙の枚数
VIII-1	願書	5
VIII-2	明細書	22
VIII-3	請求の範囲	1
VIII-4	要約	1
VIII-5	図面	1
VIII-7	合計	30
VIII-8	添付書類	添付
VIII-8	手数料計算用紙	✓
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓
VIII-16	PCT-EASYディスク	-
VIII-17	その他	特許する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込みを証明する書面
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号	
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)
IX-1	提出者の記名押印	
IX-1-1	氏名(姓名)	今村 正純
IX-2	提出者の記名押印	
IX-2-1	氏名(姓名)	塩澤 寿夫
IX-3	提出者の記名押印	
IX-3-1	氏名(姓名)	釜田 淳爾

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特許協力条約に基づく国際出願願書

A01407MA

原本（出願用） - 印刷日時 2000年09月28日（28.09.2000）木曜日 11時24分08秒

IX-4	提出者の記名押印	
IX-4-1	氏名(姓名)	藍原 誠 

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類 の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類 を補完する書類又は図面であつ てその後期間内に提出されたも のの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づ く必要な補完の期間内の受理の 日	
10-5	出願人により特定された国際調 査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際 調査機関に調査用写しを送付し ていない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT手数料計算用紙(願書付属書)

A01407MA

原本(出願用) - 印刷日時 2000年09月28日 (28.09.2000) 木曜日 11時24分08秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄		
0-1	国際出願番号.		
0-2	受理官庁の日付印		
0-4	様式-PCT/RO/101 (付属書)		
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)	
0-9	出願人又は代理人の書類記号	A01407MA	
2	出願人	天藤製薬株式会社	
12	所定の手数料の計算	金額/係数	小計 (JPY)
12-1	送付手数料 T	⇒	18,000
12-2	調査手数料 S	⇒	72,000
12-3	国際手数料		
	基本手数料 (最初の30枚まで) b1	40,700	
12-4	30枚を越える用紙の枚数	0	
12-5	用紙1枚の手数料 (X)	940	
12-6	合計の手数料 b2	0	
12-7	b1 + b2 = B	40,700	
12-8	指定手数料 国際出願に含まれる指定国 数	87	
12-9	支払うべき指定手数料の数 (上限は8)	8	
12-10	1指定当たりの手数料 (X)	8,800	
12-11	合計の指定手数料 D	70,400	
12-12	PCT-EASYによる料金の 減額 R	-12,500	
12-13	国際手数料の合計 (B+D-R) I	⇒	98,600
12-14	優先権証明書請求手数料		
	優先権証明書を請求した数	1	
12-15	1 優先権証明書当たり (X) の手数料	1,400	
12-16	優先権証明書請求手数料 の合計 P	⇒	1,400
12-17	納付するべき手数料の合計 (T+S+I+P)	⇒	190,000
12-19	支払方法	送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙	

EASYによるチェック結果と出願人による言及

13-1-1	出願人による言及 氏名(名称)	9 6 2 1 弁理士 今村 正純
13-1-2	出願人による言及 氏名(名称)	9 2 6 3 弁理士 塩澤 寿夫
13-1-3	出願人による言及 氏名(名称)	9 5 8 4 弁理士 釜田 淳爾

THIS PAGE BLANK (USPTO)

13-1-4	出願人による言及 氏名(名称)	1 0 4 4 7 弁理士 藍原 誠
13-2-6	EASYによるチェック結果 内訳	Green? 要約書とともに提示する図の番号が示されていません。
13-2-9	EASYによるチェック結果 注釈	Green? 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。
13-2-10	EASYによるチェック結果 受理官庁/国際事務局記入欄	Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

明細書

抗肥満剤

技術分野

本発明は、過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための薬剤並びに飲食品に関する。より詳細には、縮合度3～19を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、上記のような薬剤並びに飲食品に関する。

背景技術

肥満は、原発性肥満（単純性肥満）と二次性肥満（症候性肥満）とに分類される。原発性肥満の原因としては、エネルギーの過剰摂取（例えば、過食など）、エネルギーの利用不足（例えば、運動不足など）、及び放出熱量（基礎代謝）の低下などが挙げられる。臨床的に肥満と判定されるものの大部分は原発性肥満である。原発性肥満が発現し、その状態が持続すると、種々の健康障害を引き起こす原因となる。一方、二次性肥満は、何らかの基礎疾患が原因となって生じる肥満であり、例えば、内分泌性肥満、視床下部性肥満、遺伝性肥満、又は薬剤に基づく肥満などが挙げられる。

肥満は健康に対する危険因子であり、例えば、循環器系への負担増による疾患（高血圧症、冠状動脈疾患など）、代謝異常疾患（糖尿病、高トリグセリド血症など）、肝臓又は胆道系の異常（胆石症など）、呼吸機能の低下（低換気症候群など）、骨や関節系への過重による疾患（変形性関節疾患など）などの疾患の原因になったり、あるいは活動性の低下などの問題をもたらす。

肥満の主要な原因は、摂取エネルギーが消費エネルギーに対して持続的に過剰になることにあるので、これを是正することは肥満の有効な治療へとつながる。従って、肥満の治療方法としては、食事療法（減食療法）と運動療法の組み合わせが基本となり、その他に、行動療法、精神療法、薬物療法又は外科療法（手術

THIS PAGE BLANK (USPTO)

療法、例えば、胃縮小術）などが併用される。食事療法は、総エネルギー摂取量を抑制する治療方法であるが、安静時の代謝率が低下するため期待どおりの体重減少が得られなかったり、減量成功例でも除脂肪体重の減少が中心になることが多いといった問題や、あるいは栄養不良障害、空腹感またはストレスといった肉体的または精神的苦痛を患者にもたらすという問題がある。一方、運動療法の場合には、消費エネルギーの増加だけでなく、安静時代謝率の改善、インスリン抵抗性の是正、及び体脂肪の減少などの効果があるとされているが、1回に20分間の好氣的運動を週に3回以上行うことが必要とされており、継続的に実行することはかなり困難である。また、行動療法や精神療法は、これらの食事療法や運動療法を維持するための方法であるが、十分な効果を得ることは一般的には困難である。

前記の治療方法が有効でない場合、あるいは極度の肥満に対する緊急治療の必要がある場合には、薬物療法または外科療法などが行われるが、外科療法は患者に与える負担が非常に大きい。また、薬物療法のために用いる肥満症治療薬としては、例えば、食欲抑制剤、消化吸収阻害剤、脂肪蓄積阻害剤、又は代謝促進剤などが挙げられるが、これらの肥満症治療剤は薬剤依存性などの副作用を生じる危険性がある。また、投与した患者に短期間で耐性が生じてしまうことがあるため、長期間連続して用いることができないなどの問題もある。

また、運動療法を行う場合には、肥満者に激しい運動を強いると下肢関節を傷害する危険が高くなるので、一般的には軽い水泳などを行うのが好ましい。そこで、エネルギー代謝を活性化する副作用の少ない薬剤と軽い水泳などの軽い運動とを併用して筋肉を増やし、基礎代謝の増大によりエネルギー消費を促進することが肥満改善のための一つの好ましい方法として考えられる。

そこで、患者に負担を与えず、長期間連続して用いることができ、副作用の少ない効果的な肥満改善剤の開発が望まれていた。

発明の開示

THIS PAGE BLANK (USPTO)

本発明は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な薬剤を提供することを解決すべき課題とした。本発明はまた、過剰な食欲を抑制し、また基礎代謝を増進し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な飲食品を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を肥満マウスに投与することによって当該マウスの過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増大し、体重を減少できることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されている。また、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、血糖低下作用を有し、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用であることも判明しているが（特願平 11-224883 号）、このポリ乳酸混合物が過剰な食欲の抑制、基礎代謝増進並びに肥満の改善及び／又は予防のために有用であることは、本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制剤が提供される。

本発明の第 2 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進剤が提供される。

本発明の第 3 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防剤が提供される。

本発明の第 4 の側面によれば、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強剤が提供される。

本発明において好ましくは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的

THIS PAGE BLANK (USPTO)

にL-乳酸から成る。

本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は好ましくは、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である。

好ましくは、脱水縮合は窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行われる。

好ましくは、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODSカラムクロマトグラフィーにより行われる。

本発明の別の側面によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、食欲抑制剤、基礎代謝増進剤、肥満の改善及び／又は予防剤、または運動療法の効果増強剤、並びに食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、有効量の縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、過剰な食欲を抑制する方法、基礎代謝を増進する方法、肥満を改善及び／又は予防する方法、または運動療法の効果を増強する方法が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本明細書の製造例1で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本明細書で「本発明の薬剤」という場合には、食欲抑制剤、基礎代謝増進剤、肥満の改善及び／又は予防剤、及び運動療法の効果増強剤の全てが包含される。

本明細書で言う「食欲抑制剤」とは、食欲を減少させることを目的として投与される薬剤を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防あるいは過食症の治療を目的とする薬剤が挙げられるが、それらに限定されるわけではない。

本明細書で言う「基礎代謝増進剤」とは、体内の基礎代謝を増進させエネルギー代謝を活性化させることを目的として投与される薬剤を広く意味し、例えば、肥満の改善及び／又は予防を目的とする場合もあるが、それらに限定されるわけではない。

本発明の薬剤が肥満の改善及び／又は予防のために有用である要因としては、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用に基づくことが挙げられる。しかしながら、本発明の肥満の改善及び／又は予防剤は、食欲抑制作用および基礎代謝増進作用によるもののみに限定されるわけではなく、他の作用機構による肥満の改善及び／又は予防作用を除外するものではない。

本明細書で言う「肥満」とは最も広義の肥満を意味し、より狭義の「肥満症」をも含む概念である。なお、「肥満症」とは一般的には、肥満と判定されたもののうち、肥満に起因する合併症を有しているか、あるいは減量しなければその発症が予測されるものを言い、医学的に減量治療が必要な病態を意味する。

また、本発明で言う「肥満」は一般的には体重が多いことを意味するが、より具体的には、体内に脂肪組織が過剰に蓄積した状態を意味する。近年、皮下脂肪、内臓脂肪等の蓄積について、皮下組織にたまる皮下脂肪型肥満よりも、臓器の間にたまる内臓脂肪型肥満の方が高血圧、高脂血症、糖尿病などの成人病を合併しやすいことも報告されているが、本発明の薬剤または飲食品は、これらの疾患の予防効果を期待することもできる。

肥満の判定法は特に限定されないが、例えば、国際的に使用されているBMI

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(body mass index) を尺度として使用する方法がある。BMI は、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した数値である。BMI を利用して、日本人の成人の標準体重 (理想体重) を、以下の式

$$\text{標準体重 (kg)} = \text{身長 (m)}^2 \times 22$$

から計算することが提唱されており、実測体重が標準体重 (計算値) の 120% を超える状態を肥満とする判断方法などもあるが、これは肥満の判断方法の一例を示すものに過ぎず、本発明を何ら限定するものではない。標準体重 (理想体重) は、性別、年齢、あるいは生活習慣の差異などにより、個人ごとに相違するので、肥満か否かの判定も個人ごとに相違する。

本発明の薬剤又は飲食品は、運動療法の効果増強のために用いることもできる。本明細書で言う「運動療法」とは、余分なエネルギーを消費するために運動を行うことを含む療法を広く意味し、治療及び／又は予防の対象となる疾患または身体的状態は特に限定されない。運動療法は、例えば、肥満、糖尿病などの治療及び／又は予防のために行うことができる。本発明の薬剤または飲食品を摂取することにより、かかる運動療法の効果を増強することができる。なお、本発明の薬剤または飲食品の摂取の時期は、運動療法の前でも、その間でも、後でもよく、特には限定されない。

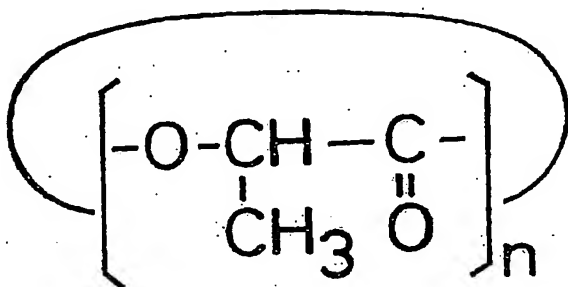
本発明の薬剤または飲食品においては、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3 ～ 19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一

THIS PAGE BLANK (USPTO)

成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の n が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸にはL-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的にL-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば70%以上、好ましくは80%以上、より好ましくは85%以上、さらに好ましくは90%以上、特に好ましくは95%以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中におけるL-乳酸単位の比率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法Aにより得ることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

方法A：

先ず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせて、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝1：9である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付

THIS PAGE BLANK (USPTO)

し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

上記のようにして得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明で用いる縮合度3～20の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を製造するための別法としては、例えば、特願平11-265715号明細書に記載された方法（方法Bとする）または特願平11-265732号明細書に記載された方法（方法Cとする）を挙げることができる（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）。以下、方法Bおよび方法Cについて具体的に説明する。

方法B：

この方法は、ラクチド（3，6-ジメチル-1，4-ジオキサソ-2，5-ジオン）をRYMe（式中、Rは脂肪族基、芳香族基、置換又は未置換のシリル基、又は乳酸アミド基（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}_2$ ）基を示し、Yは酸素原子、イオウ原子、又はNR'を示し、ここでR'は水素原子、脂肪族基または芳香族基を示し、Meはアルカリ金属）で表されるアルカリ金属化合物の存在下で重合させることによって環状乳酸オリゴマーを製造する方法である。

本明細書において脂肪族炭化水素基は、直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせの何れでもよく、また飽和でも不飽和のものでもよく、炭素数は1～12、好ましくは1～6である。脂肪族炭化水素基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチル、ドデシル等の鎖状（直鎖および分枝鎖の両方を含む）のアルキル基、並びにシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）を挙げることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

本明細書において芳香族炭化水素基は、アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基、アリールアルキル基が包含され、炭素数は6～12、好ましくは6～10である。アルキル基などの置換基を有していてもよいアリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換又は未置換のシリル基における置換基としては、脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基などが挙げられ、置換シリル基の具体例としては、トリメチルシリル基、トリフェニルシリル基又はトリーブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

Meで表されるアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどが挙げられ、好ましくはリチウムである。

RYMeで表されるアルカリ金属化合物は、n-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属にR'-YH(式中、R'は脂肪族炭化水素基又は芳香族炭化水素基を示し、Yは酸素原子又はイオウ原子を示す)を反応させることによって得ることができる。

具体的には、R'-YHで表されるアルコール化合物またはチオール化合物を適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒など)に溶解した溶液に、アルコール化合物またはチオール化合物とほぼ等しい当量のn-ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属を添加し、攪拌することで反応を行うことができる。

反応は低温(例えば-78℃)で数分～1時間程度行えばよい。

ラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)を、アルカリ金属化合物(RYMe)の存在下で反応させて本発明で用いる環状乳酸オリゴマーを製造する際には、上記で得たアルカリ金属化合物を含む反応混合物に、適当な溶媒(例えば、無水テトラヒドロフランなど)中のラクチド溶液を添加して、攪拌することによって環状乳酸オリゴマーを製造することができる。

アルカリ金属化合物(RYMe)とラクチドの使用量はモル比で1:1～1:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10、好ましくは1：2～1：5程度であり、例えば、1：3または1：4である。

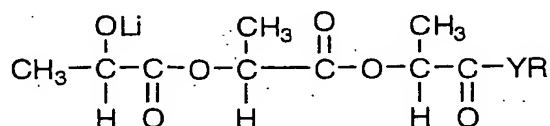
反応温度は－78℃～室温である。反応は、－78℃の温度で開始し、徐々に室温にまで昇温させるように実施するのが好ましい。また、反応圧力は特に限定されず、好ましくは常圧である。

上記したようにこの反応は、好ましくは溶媒の存在下で実施される。反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒が好ましく、例えば、エーテル系溶媒（無水テトラヒドロフランまたは無水ジエチルエーテルなど）等を用いることができる。

反応は、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

上記した本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの生成反応のメカニズムについて、以下において更に説明する。但し、本発明はこの理論に拘束されることはなく、本発明においてはこのメカニズムとは異なる反応で生成した環状乳酸オリゴマーを使用してもよい。

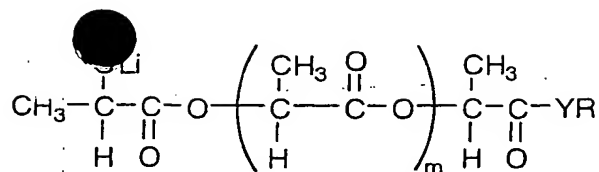
前記反応（以下、アルカリ金属がLiである場合を例にして説明する）では、先ず、リチウム化合物とラクチドとが反応して、下記一般式



（式中、Y及びRは前記と同じ意味を有する）

で表される鎖状乳酸誘導体が生成し、この化合物にラクチドが反応して、下記一般式：

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(式中、mは1から21の数を示す、Y及びRは前記と同じ意味を有する)

で表される鎖状乳酸オリゴマーが生成し、この化合物は、それからR Y L i が脱離し、環化し、これにより、前記一般式(1)の環状乳酸オリゴマーが生成するものと考えられる。

前記のようにして得られる乳酸オリゴマーの組成(即ち、環状乳酸オリゴマーと鎖状乳酸オリゴマーの混合比率)は、反応助剤として用いるアルカリ金属化合物によって変動する。アルカリ金属化合物として炭素数1～3のアルキルアルコールのアルカリ金属化合物(R O M e)(式中、Rは炭素数1～3のアルキル基を示し、M eはアルカリ金属を示す)を用いる場合には、環状乳酸オリゴマーと鎖状オリゴマーとの混合物(環状乳酸オリゴマーの割合: 80～85重量%)が得られる。一方、アルカリ金属化合物としてトープチルアルコール等の炭素数4以上のアルキルアルコールのリチウム化合物や、チオフェノール化合物を用いるときには、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

本発明で用いる環状乳酸オリゴマーの重合度は3～20であり、好ましくは3～17である。この重合度は、使用するアルカリ金属化合物の種類、反応温度、反応時間によって変動する。

また、上記したアルカリ金属化合物の存在下におけるラクチドの重合反応の反応生成物の中には、異なる重合度の環状の(さらに場合によっては鎖状の)乳酸オリゴマーの混合物が存在するものと考えられる。本発明では、異なる重合度の乳酸オリゴマーから成る混合物を用いることができるが、上記した異なる重合度の乳酸オリゴマーを含む反応混合物から異なる分子量の化合物を分離するのに適した手段(例えば、ゲル濾過、H P L Cなど)によって一定の重合度を有する単一の乳酸オリゴマーを精製し、これを用いてもよい。

前記した環状乳酸オリゴマーの製造方法において、アルカリ金属化合物として、乳酸アミドのアルカリ金属化合物(特にはリチウム化合物)(即ち、Rが-CH(C

THIS PAGE BLANK (USPTO)

H₃) CONH₂基である化合物)を用いる以外は前記と同様にして反応を行うことによって、実質的に環状乳酸オリゴマーのみを選択的に得ることができる。

方法C：

この方法は、(i)乳酸を350～400 mmHgの圧力条件で120～140℃の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第1加熱工程、

(ii)該第1加熱工程終了後、反応生成物を150～160℃の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度0.5～1 mmHg/分で15～20 mmHgまで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が15～20 mmHgに降下後、同圧力条件及び反応温度150～160℃においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第2加熱工程、

(iii)該第2加熱工程終了後、0.1～3 mmHgの圧力条件で150～160℃で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第3加熱工程、

からなることを特徴とする方法である。

この方法ではまず、第1加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この第1加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸2分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは300～500 mmHg、より好ましくは350～400 mmHgに保持し、この圧力条件下において、100～140℃、好ましくは130～140℃の範囲に加熱するのがよい。この第1加熱工程での反応により、主に、乳酸の3～23分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生じる。

上記第1加熱工程の終了後、第2加熱工程において、高められた平均重合度の

THIS PAGE BLANK (USPTO)

オリゴマーが得られるように、前記第1加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは145～180℃、より好ましくは150～160℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を10～50 mmHg、好ましくは15～20 mmHgの圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第1加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるためには、0.25～5 mmHg/分、好ましくは0.5～1 mmHg/分の範囲に保持することが通常は必要である。前記範囲より低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の加熱時間は、3～12時間、好ましくは5～6時間である。

前記第2加熱工程での反応により、平均重合度が3～30、好ましくは3～23の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、70～80 wt %程度である。

上記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上の乳酸オリゴマーが生成される。

なお、上記方法A、BおよびCは本発明で用いるポリ乳酸混合物の製造方法の

THIS PAGE BLANK (USPTO)

具体例の一部を示したものにすぎず、本発明においては他の方法で製造されたポリ乳酸混合物を用いることもできる。

本発明の薬剤の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。好ましくは、経口投与に適した製剤形態である。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造

THIS PAGE BLANK (USPTO)

には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の薬剤の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定することができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当たり20～2000mg/kg、好ましくは20～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の薬剤を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の薬剤は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

本発明で用いる縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、薬剤として使用するのみならず、栄養ドリンク剤などのドリンク剤に配合したり、食品添加物として健康食品に配合することもできる。縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を含む本発明による飲食品の製品の具体例としては、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物などと一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品が挙げられる。

ポリ乳酸混合物を配合できる飲食品の具体例としては、例えば、チューインガム、チョコレート、キャンディー、錠菓、ゼリー、クッキー、ビスケット、ヨーグルト等の菓子類、アイスクリーム、氷菓等の冷菓類、茶、清涼飲料（ジュース、コーヒー、ココア等を含む）、栄養ドリンク剤、美容ドリンク剤等の飲料、パン、

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ハム、スープ、ジャム、スパゲティー、冷凍食品など全ての飲食物を挙げることができる。あるいは、本発明で用いるポリ乳酸混合物は調味料、食品添加剤などに添加して用いることもできる。

本発明の上記飲食品を用いることにより、シェイプアップまたはダイエット効果を発揮でき、実質的に有害な副作用を示さない安全な飲食品を提供することができる。

本発明の飲食品は、健康食品または補助食品などのあらゆる形態の飲食品を包含するものであり、その種類は特に制限されず、上記したような各種飲食物、あるいは各種栄養組成物、例えば各種の経口又は経腸栄養剤や飲料等に、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を配合して飲食品として提供することができる。このような飲食品の組成としては、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の他に、蛋白質、脂質、糖質、ビタミン及び／又はミネラル類などを含めることができる。飲食品の形態は特に限定されず、摂取しやすい形態であれば、固形、粉末、液体、ゲル状、スラリー状等のいずれであってもよい。

飲食品中におけるポリ乳酸混合物の含有量は特には限定されないが、一般的には0.1～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%程度である。

飲食品に含まれるポリ乳酸混合物の量は、本発明の目的を発揮できる程度に含まれることが好ましく、好ましくは摂取される飲食物1食中に0.1gから10g程度、より好ましくは0.5gから3g程度である。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

実施例

製造例1：ポリ乳酸混合物の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500mlを入れた。窒素ガス300ml/分の流入及び攪拌を行

THIS PAGE BLANK (USPTO)

い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150 mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3 mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3 mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100 mlに続いてメタノール400 mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500 ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01 M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（pH 2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分であるポリ乳酸（縮合度3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図1に示す。図1中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

試験例1：肥満マウスの摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果

肥満マウス（遺伝的過食マウス（II型糖尿病モデル）、C57BL/KsJ-db/db Jcl、雌6週齢、日本クレア）を、（1）標準固形食CE2（日本クレア株式会社より入手）で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCE2EX群（マウス12頭）と、（2）1重量%（クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度が1重量%）のポリ乳酸混合物（本明細書中以下、CPLとも称する）を含む標準固形食CE2で飼育するCPL群（マウス12頭）と、（3）CPL群と同じ固形食で飼育し、2日に1回、1回20分の水泳をさせるCPL EX群（12頭）の3群に分けて、一日当たりの摂食量を観察した。

なお、標準固形食CE2で飼育し、水泳をしない群の摂食量は、CE2EX群の摂食量とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表1に示す。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表1の結果から分かるように、CPL群とCPLEX群の4週間目以降の摂食量はCE2EX群の摂食量よりも低い傾向を示し、15週間後のCPL群とCPLEX群の摂食量はCE2EX群の摂食量よりも有意に低かった。

表1：肥満マウスの1日当たり摂食量に及ぼすCPLの効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間(週)	1日当たり摂食量(g/日)		
	CE2EX	CPL	CPLEX
1	4.94±0.46	5.31±1.35	5.21±0.56
4	6.98±0.76	6.78±0.74	6.57±0.75
10	6.15±0.64	5.59±0.81	5.91±1.12
15	5.87±0.95	4.27±1.33*	4.57±0.98*

*：CE2EX群の15週目の摂食量と比較して、Studentのt検定

で有意差あり(p<0.05)

試験例2：CPLによる放出熱量増加効果

CE2で飼育している肥満マウスの血糖値と放出熱量の間には反比例の関係があり、血糖値が高いほど放出熱量が少ない。即ち、熱産生が少なく、放出熱量が少ない肥満マウスほどエネルギー代謝が活発ではないので糖質や脂質の利用が少なく、血糖値が高くなる。

肥満マウスを1%CPLを含有する標準固形食CE2で飼育し、試験例1と同様に水泳をさせた場合(CPLEX群)と、標準固形食CE2で飼育した場合(CE2群)について、血糖値と放出熱量を測定した結果を、以下の表2に示す。

表2の結果から分かるように、同じ血糖値の場合でもCPLEX群の方が放出熱量がCE2群より高かった。この結果から、CPLの投与によって肥満マウスの基礎代謝が増大したことが示される。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表 2 : 肥満マウスの血糖値と放出熱量の関係

血糖値(mg/dl)	放出熱量 (K J)	
	CE2	CPL
180.2		26
198.2		39
216.2	34	30
234.2	26	
252.2	24	
270.2		37
288.2		33
306.2	18	37
324.2	14	
342.2	12.5	

試験例 3 : CPLと水泳の併用による脂肪利用筋肉の増量効果

ラットを 2 群に分け、一方は標準固形食 CE 2 で飼育し (CE 2 群 ; 12 頭)、他方は 0.1% CPL 含有標準固形食 CE 2 で飼育した (CPL/水泳群 ; 12 頭)。第 1 週目は毎日 1 回、毎回 10 分の水泳を行わせた。第 2 週目は毎日 1 回、毎回 20 分の水泳を、第 3 週目以降は、毎日 1 回、毎回 30 分の水泳を行わせた。

飼育 7 日後にラットの体重および各臓器の重量を測定した。結果を以下の表 3 に示す。

表 3 の結果から分かるように、CPL 投与と水泳とを併用することにより心臓やひ腹筋の重量が増え、逆に脂肪組織重量は減少した。心臓やひ腹筋はミトコンドリアの量が多く、脂質を活発に利用する筋肉である。CPL/水泳の併用は、脂質利用の活発な筋肉を増加させることにより、脂質をよく利用する身体へと変化させ、それにより脂肪組織重量を減少させることが分かった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表 3 : 臓器・組織重量の相対値に及ぼす C P L / 水泳の効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

	C E 2 群	C P L / 水泳群
体重 (g)	30.6±2.2	29.1±2.2
心臓／体重 (%)	0.28±0.01	0.33±0.03*
肝臓／体重 (%)	3.4±0.31	3.5±0.30
ひ腹筋／体重 (%)	0.52±0.04	0.58±0.06*
ヒメラ筋／体重 (%)	0.46±0.05	0.48±0.06*
脂肪組織／体重 (%)	0.49±0.05	0.46±0.09*

* : CE2群の各値と比較して、Studentの t 検定で有意差あり

($p < 0.05$)

試験例 4 : C P L / 水泳併用による肥満マウスの体重減少効果

肥満マウスを、(1) 標準固形食 C E 2 で飼育し、2 日に 1 回、1 回 20 分の水泳をさせる C E 2 E X 群 (12 頭) と、(2) 1 重量%の C P L を含む標準固形食 C E 2 で飼育し、2 日に 1 回、1 回 20 分の水泳をさせる C P L E X 群 (12 頭) の 2 群に分けて、体重 (g) の変化を観察した。また実験開始時の各群の平均体重をそれぞれ 100% とし、増加率を計算した (表 4 の括弧内の数字)。なお、標準固形食 C E 2 で飼育し、水泳をしない群の体重は、C E 2 E X 群の体重とほぼ同様であったので省略した。結果を以下の表 4 に示す。

表 4 の結果から分かるように、C P L E X 群の体重増加率は C E 2 E X 群の増加率よりも低く、実験開始 15 週間後の C P L E X 群の体重は C E 2 E X 群の体重よりも少なかった。

この実験期間の間に C E 2 E X 群の平均体重増加は 23.6 g であったのに対して、C P L E X 群の平均体重増加は 18.0 g であった。C P L 投与により体重増加は約 23% 抑制された。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表4：肥満マウスの体重に及ぼすCPL／水泳の効果

(結果は全て平均±標準偏差で示す)

飼育期間(週)	CE2EX	CPL
1	30.1±1.3(100)	32.0±1.7(100)
4	43.4±2.06(144)	44.3±1.8(138)
10	49.1±1.9(163)	50.8±2.3(159)
15	53.7±2.1(178)	50.0±2.2(156)*

*：CE2EX群の体重との間にStudentのt検定で有意差あり

($p < 0.05$)

上記試験例1から4の結果から分かるように、CPL投与により肥満マウスの摂食量を減少でき、基礎代謝を増進することができた。また、CPL投与と水泳とを併用すると、肝臓などの臓器に影響することなく脂肪を活発に利用するひ腹筋や心筋などの筋肉量が増加し、これによりエネルギー消費を増大し、脂質を利用しやすい身体へと変わることによって脂肪組織を減らし、体重を減少することができた。

CPLは単独投与でも過食抑制作用や基礎代謝増大作用を示し、水泳と併用することにより明らかに肥満改善作用を示した。CPLは大量に長期間連続投与しても副作用は観察されないため、ヒトの過食や肥満の改善に有用である。

産業上の利用の可能性

本発明の薬剤または飲食品は、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、並びに運動療法の効果増強のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制剤。
 2. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、基礎代謝増進剤。
 3. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、肥満の改善及び／又は予防剤。
 4. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、運動療法の効果増強剤。
 5. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の薬剤。
 6. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 9.0 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 5 の何れか 1 項に記載の薬剤。
 7. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 6 に記載の薬剤。
 8. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODSカラムクロマトグラフィーにより行う請求項 6 または 7 に記載の薬剤。
 9. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、及び／又は運動療法の効果増強のための飲食品。
-

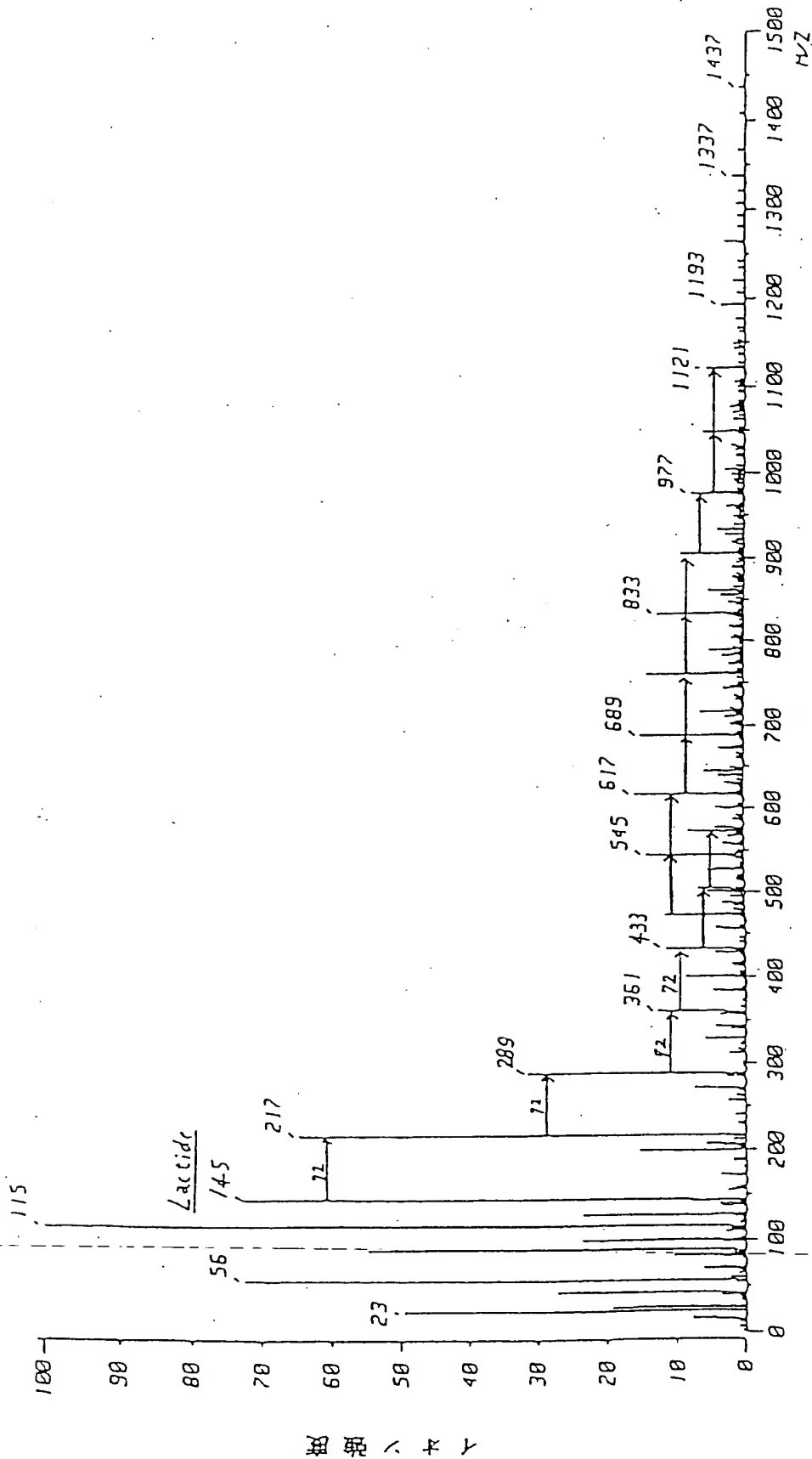
THIS PAGE BLANK (USPTO)

要約書

本発明の目的は、過剰な食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な薬剤および飲食品を提供することである。本発明によれば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善及び／又は予防、あるいは運動療法の効果増強のための薬剤並びに飲食品が提供される。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

☒



質量

THIS PAGE BLANK (USPTO)

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 20 APR 2001

PCT

15

出願人又は代理人 の書類記号 A01407MA	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06704	国際出願日 (日.月.年) 28.09.00	優先日 (日.月.年) 01.10.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl. ⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00		
出願人(氏名又は名称) 天藤製菓株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☒ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 27.10.00	国際予備審査報告を作成した日 06.04.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 田村 聖子 電話番号 03-3581-1101 内線 6460	4C 9841

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1に記載の発明は公知の特定物質を食欲抑制の用途に供する医薬製剤であるのに対して、請求の範囲2に記載の発明は該物質を基礎代謝増進に、また、請求の範囲4に記載の発明は該物質を運動療法の効果増進にそれぞれ用いる医薬製剤と認められる。そして、請求の範囲1に記載の発明は該物質に食欲抑制の用途を見いだした点に技術的特徴を有するものであるが、食欲抑制用途と基礎代謝増進用途とは互いに技術上の合理的な関連性を有しないものであり、また、食欲抑制用途と運動療法の効果増進用途もそのような関連性を有しないものであるので、請求の範囲1に記載の発明と請求の範囲2、4に記載の発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係が存するものとは認められない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 _____ に関する部分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1 - 9 有
請求の範囲 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 1 - 9 有
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1 - 9 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

国際調査報告において以下の文献が引用された。

文献1 : US, 5 5 2 7 7 8 4, A

文献2 : JP, 9 - 2 2 7 3 8 8, A

文献1には抗肥満剤が記載されているが、本国際出願請求の範囲に記載の有効成分については記載されていない。

文献2には本国際出願請求の範囲に記載の発明における有効成分であるポリ乳酸混合物を主成分とする抗悪性腫瘍剤が記載されているが、食欲抑制、基礎代謝増進、肥満の改善ないし予防、運動療法の効果増強の用途については記載されていない。

したがって、請求の範囲1 - 9に記載の発明は上記文献に対し新規性及び進歩性を有する。

請求の範囲1 - 9に記載の発明は産業上の利用可能性を有する。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 A01407MA	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/06704	国際出願日 (日.月.年) 28.09.00	優先日 (日.月.年) 01.10.99
出願人(氏名又は名称) 天藤製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第三欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38:2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載の発明は公知の特定物質を食欲抑制の用途に供する医薬製剤であるのに対して、請求の範囲2に記載の発明は該物質を基礎代謝増進に、また、請求の範囲4に記載の発明は該物質を運動療法の効果増進にそれぞれ用いる医薬製剤と認められる。そして、請求の範囲1に記載の発明は該物質に食欲抑制の用途を見いだした点に技術的特徴を有するものであるが、食欲抑制用途と基礎代謝増進用途とは互いに技術上の合理的な関連性を有しないものであり、また、食欲抑制用途と運動療法の効果増進用途もそのような関連性を有しないものであるので、請求の範囲1に記載の発明と請求の範囲2、4に記載の発明の間に一又は二以上の同一の又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係が存するものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K31/765, C07D323/00, A61P3/00, 3/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 5527784, A (Kazuoki Isihara) 18. 6月. 1996 (18. 06. 96) 全文 & JP, 5-339159, A	1-9
A	JP, 9-227388, A (長主 哲明) 2. 9月. 1997 (02. 09. 97) 全文 (ファミリーなし)	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 12. 00

国際調査報告の発送日

26.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

THIS PAGE BLANK (USPTO)